

УДК 616.72
ББК 55.5

Ранний ревматоидный артрит: современные возможности диагностики и лечения / И.Б. Беляева, В.И. Мазуров, Т.Н. Трофимова, Е.А. Трофимов – СПб.: Медфорум, 2018. – 138 с.

В книге изложены этиология, патогенез, клиника и дифференциальная диагностика раннего ревматоидного артрита. Рассмотрены инновационные методы иммунологической и лучевой диагностики (рентгенография, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, ультразвуковая и магнитно-резонансная томография) данного заболевания. Представлены критерии диагностики раннего ревматоидного артрита и дифференциальная диагностика с другими заболеваниями суставов. Освещены последние исследования, касающиеся диагностики и лечения вторичного остеоартрита у больных с ревматоидным артритом. Подробно освещены современные возможности его медикаментозного лечения с позиций доказательной медицины, включающие применение методов актуальной терапии, средств базисного лечения, варианты пульс-терапии, а также возможности интенсификации лечения с использованием биологических агентов. Представлены рекомендации Европейской коллегии ревматологов по ведению пациентов с ранним ревматоидным артритом. Книга предназначена для ревматологов, терапевтов, врачей общей практики (семейных врачей), специалистов лучевой диагностики и студентов медицинских вузов.

ISBN 978-5-9500559-9-7

УДК 616.72
ББК 55.5

ISBN 978-5-9500559-9-7

© ООО Агентство
медицинской информации «Медфорум»

Оглавление

Авторский коллектив.....	5
Список сокращений.....	6
Введение.....	8
Этиология раннего ревматоидного артрита.....	10
Патогенез раннего ревматоидного артрита.....	12
Клиника раннего ревматоидного артрита	15
Лабораторная диагностика раннего ревматоидного артрита	21
Иммунологическая диагностика раннего ревматоидного артрита.....	22
Исследование синовиальной жидкости.....	26
Лучевые методы диагностики раннего ревматоидного артрита.....	27
Рентгенография.....	27
<i>Методика рентгенографии</i>	<i>27</i>
<i>Рентгенсемиотика ревматоидного артрита</i>	<i>29</i>
<i>Рентгенологические методы оценки стадии ревматоидного артрита</i>	<i>31</i>
Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия	38
Ультразвуковая диагностика	40
<i>Ультразвуковая семиотика раннего ревматоидного артрита.....</i>	<i>42</i>
Магнитно-резонансная томография	46
<i>Рекомендуемый протокол МРТ-исследования при раннем ревматоидном артритe</i>	<i>46</i>
<i>Роль МРТ с контрастным усилением изображений</i>	<i>49</i>
<i>МРТ-семиотика раннего ревматоидного артрита</i>	<i>49</i>
<i>МРТ-картирование хряща при вторичном остеоартритe</i>	<i>57</i>
Диагностические критерии раннего ревматоидного артрита.....	61
Варианты и прогноз течения ревматоидного артрита.....	63
Дифференциальная диагностика раннего ревматоидного артрита.....	64
Методы оценки активности ревматоидного артрита.....	70
Клиническая классификация ревматоидного артрита.....	71
Комментарии к классификации ревматоидного артрита	73
Формулировка диагноза.....	74

Лечение больных ранним ревматоидным артритом	74
Диетотерапия	76
Медикаментозная терапия	76
Нестероидные противовоспалительные препараты	77
Глюкокортикостероиды	82
Базисная противовоспалительная терапия	84
Генно-инженерные биологические препараты	89
Дополнительная терапия	116
Хирургическое лечение.....	117
Рекомендации экспертов EULAR по ведению больных ранним ревматоидным артритом (2016).....	117
Вопросы лечения больных ревматоидным артритом с развившимся вторичным остеоартритом.....	121
Заключение	127
Литература.....	129

Авторский коллектив

И.Б. Беляева – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.

В.И. Мазуров – академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный ревматолог, терапевт, пульмонолог комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, главный научный консультант Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, первый вице-президент Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», заведующий кафедрой терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.

Т.Н. Трофимова – доктор медицинских наук, профессор, лауреат Премии Правительства РФ, главный внештатный специалист по лучевой и инструментальной диагностике Северо-Западного федерального округа РФ и комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, руководитель Научно-клинического и образовательного центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина» медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, профессор кафедры рентгенологии и медицинской радиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, заместитель генерального директора по медицинским вопросам медицинской компании «АВА-Петер», вице-президент Санкт-Петербургского радиологического общества.

Е.А. Трофимов – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.

Патогенез раннего ревматоидного артрита

Патогенез РА сложен, многоступенчат и до конца не ясен. Доказано, что под влиянием антигенной стимуляции в синовиальной оболочке суставов происходит накопление нейтрофилов, мигрирующих из кровяного русла. Активация нейтрофилов сопровождается высвобождением разнообразных провоспалительных факторов – протеиназ, лейкотриенов, простагландинов, а также интерлейкинов (ИЛ). Большое значение в развитии воспаления имеет активация метаболизма арахидоновой кислоты, осуществляющаяся под воздействием двух ферментов – циклооксигеназы (ЦОГ) и липооксигеназы. Значительной провоспалительной активностью обладают метаболиты циклооксигеназного пути – простагландины, тромбоксаны и простациклин. Биологически активные субстанции, связанные с нейтрофилами, определяют основные симптомы воспаления – боль, отек, гиперемия и связанное с ними нарушение функции органов и систем [5, 28, 43].

Важная роль в развитии воспалительного процесса при РА принадлежит эндотелиальным клеткам. Эндотелиальные клетки участвуют в коагуляционных и фибринолитических процессах [24]. Они экспрессируют на своей поверхности молекулы адгезии: селектины, интегрины и молекулы межклеточной адгезии (эндотелиальная лейкоцито-адгезивная молекула 1 (ELAM-1), межклеточная адгезивная молекула 1 (ICAM-1), сосудистая адгезивная молекула 1 (VCAM-1), моноцитарный хемотаксический белок 1 (VMAP-1) и др.) [46].

Характер иммунного ответа при РА, во многом определяющий особенности развития воспаления, зависит от преимущественной активации определенных субпопуляций лимфоцитов (главным образом CD4+), которые обладают способностью синтезировать цитокины различных классов [40]. Выделяют три основные субпопуляции Т-лимфоцитов: к Th1 относят клетки, вырабатывающие ИЛ-2, интерферон (ИФН) гамма, ИЛ-12, ИЛ-17, фактор некроза опухоли (ФНО) альфа; а Th2-клетки продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13. Субпопуляция Т-хелперов, синтезирующих трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), относится к субпопуляциям Th3. Предполагается, что в основе развития ранней стадии РА лежат два тесно взаимосвязанных процесса: 1) антигенспецифическая активация CD4+-Т-лимфоцитов по Th1-типу, характеризующаяся избыточным синтезом ИЛ-2, ИФН- γ , ИЛ-12, ИЛ-17, ФНО- α ; а прогрессирование заболевания определяется нарушением равновесия между синтезом провоспалительных цитокинов, преимущественно макрофагальной природы, таких как ФНО- α ,

ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и др., и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, растворимый антагонист ИЛ-1 β и др.) с преобладанием продукции первых над вторыми. При этом в периферической крови больных обнаруживается большая активация Th2, а в синовиальной жидкости преобладает активация Th1. Последние, продуцируя ИЛ-2 и целый ряд провоспалительных цитокинов, стимулируют пролиферацию В-лимфоцитов и, следовательно, продукцию антител. В дебюте РА преобладает синтез ФНО- α , который обладает способностью запускать каскад иммуннопатологических реакций, в том числе стимулировать продукцию других провоспалительных цитокинов. Неконтролируемый синтез ФНО- α лежит в основе хронизации течения РА и прогрессирования костных деструктивных изменений [6, 28]. ФНО- α индуцирует экспрессию молекул адгезии, стимулирует неоангиогенез, пролиферацию фибробластов, играющих важную роль в формировании ревматоидного паннуса. ИЛ-1 β также обнаруживается в дебюте РА в синовиальной оболочке суставов. Клетками-продуцентами ИЛ-1 β являются как лейкоциты, так и сосудистый эндотелий. Важное значение в развитии РА играет гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), который наряду с ИФН- γ и ФНО- α вызывает активацию ИЛ-6 и гиперэкспрессию молекул II класса главного комплекса гистосовместимости на мембранах различных клеток и тем самым принимает участие в развитии аутоиммунного процесса при РА. При раннем РА в синовиальной жидкости наблюдается экспрессия как ранних активационных маркеров (CD69, CD25), так и поздних маркеров активации (наличие антигенов гистосовместимости HLA-DR) [17]. Естественные клетки-киллеры (ЕК-клетки) также присутствуют в небольших количествах в тканях суставов при раннем РА и могут играть определенную роль в их деструкции.

Большое значение в патогенезе РА имеет продукция В-лимфоцитами агрегированного иммуноглобулина (Ig) G, обладающего способностью вступать в иммунную реакцию по типу «антиген – антитело». Воспринимая измененный IgG как чужеродный антиген, плазматические клетки синовиальной оболочки вырабатывают антитела, ревматоидные факторы классов IgG и IgM. Ревматоидный фактор IgM является антителом к Fc-фрагменту IgG. Он обладает достаточно высокой чувствительностью и выявляется у 60–80% больных РА. Однако в дебюте заболевания РФ обнаруживается приблизительно у 30–40% больных, что значительно снижает его диагностическое значение. Важное значение в ранней диагностике РА отводится определению антител к цитруллинированным антигенам (АЦЦП, антитела к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ), антитела к гетерогенным ядерным рибонуклеопротеинам Ra-33). Позднее определяющее значение в разру-

шении сустава приобретает паннус, состоящий не только из многих клеток, в том числе иммунокомпетентных, но и из межклеточного вещества и большого количества вновь образованных сосудов. Большую роль в стимуляции пролиферации эндотелиальных клеток и неоангиогенезе играет сосудистый эндотелиальный фактор роста. Паннус характеризуется опухолеподобным ростом и сравнительно высокой устойчивостью к действию цитотоксических медикаментозных средств. Такие свойства паннуса обусловлены нарушением апоптоза входящих в его состав синовиоцитов, что может быть следствием обнаруженной у больных РА мутации гена p53, ответственного за подавление опухолевого роста [4]. Патогенез раннего РА представлен на рис. 1 [30].

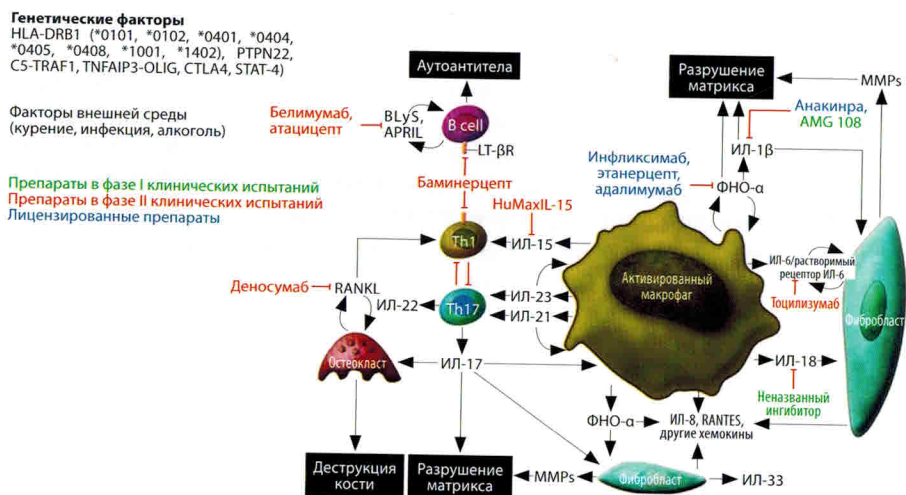


Рис. 1. Патогенез раннего РА

Таким образом, приведенные сведения дают основание считать, что развитие РА обусловлено сочетанием по крайней мере трех факторов: инфекционных агентов, наследственной предрасположенности и аутоиммунных процессов. Ранняя фаза РА характеризуется сосудистой и клеточной активацией, развернутая проявляется нарушением ангиогенеза, активацией эндотелия, клеточной миграцией, инфильтрацией активированными CD4+-лимфоцитами синовиальной оболочки суставов, образованием РФ и иммунных комплексов, синтезом провоспалительных цитокинов, простагландинов, коллагеназы, матриксных металлопротеиназ (matrix metalloproteinases – MMP), а в поздней стадии заболевания развивается апоптоз синовиальных клеток с формированием паннуса.

Клиника раннего ревматоидного артрита

В дебюте раннего РА клинические проявления суставов могут быть выражены умеренно и имеют субъективный характер. Заболевание может манифестировать с неспецифических доклинических симптомов, предшествующих появлению суставного синдрома и проявляющихся лихорадкой, похуданием, снижением работоспособности, преходящими артралгиями суставов кистей, а также миалгическим синдромом в мелких суставах кистей. У трети больных суставной синдром может иметь острое начало, хотя у подавляющего числа больных развивается постепенно.



Рис. 2. Ранний РА. Синовиты ПМФС и ЛЗС

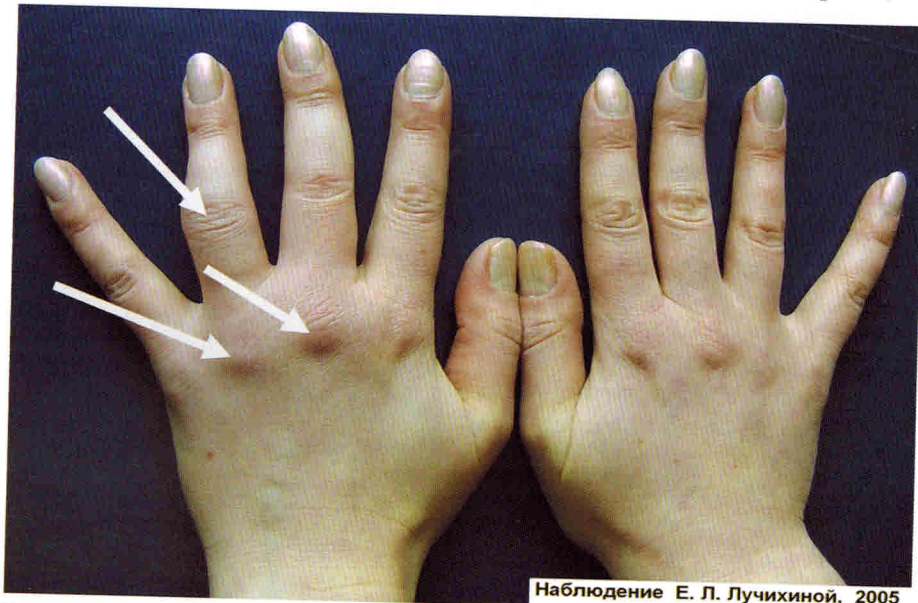
Суставной синдром при раннем РА характеризуется развитием у большинства больных моноолигоартритического характера поражения суставов, и лишь у небольшого числа пациентов развивается критерийный для РА вариант полиартрита.

Клиника поражения суставов в начале заболевания отличается от классического течения РА отсутствием деформаций (подвывихов, разрывов сухожилий и др.). При небольшой длительности РА могут определяться синовиты пястно-фаланговых (ПФС), проксимальных межфаланговых (ПМФС), лучезапястных суставов (ЛЗС) (рис. 2), коленных суставов (рис. 3), теносиновиты сгибателей и разгибателей, сгибательные контрактуры пальцев кистей и стоп, а также амиотрофия межкостных мышц [12].



Рис. 3. Ранний РА. Синовиты коленных суставов

Эти изменения формируют в целом достаточно типичную картину, позволяющую заподозрить РА. К особенностям поражения кисти в дебюте заболевания следует отнести отсутствие симметричности артрита. Так, при длительности раннего РА до шести месяцев нередко отмечается одностороннее поражение суставов кистей или поражение разных суставных зон (рис. 4).



Наблюдение Е. Л. Лучихиной, 2005

Рис. 4. Ранний РА: асимметричный олигоартрит левой кисти с поражением четвертого ПМФС, третьего и четвертого ПФС (больная К., давность болезни два месяца)

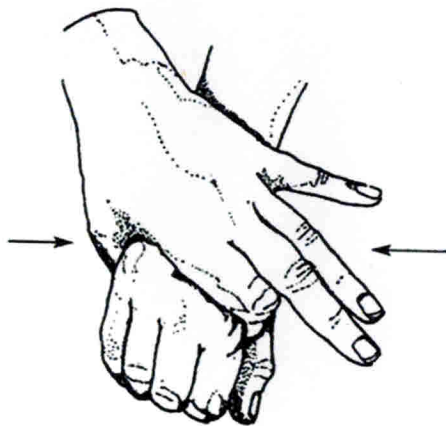


Рис. 5. Симптом бокового сжатия кисти

При раннем РА внешние признаки синовита могут быть неярко выражены, в связи с чем возникают сложности с их выявлением при осмотре больного. В этом случае характерными симптомами являются косвенные признаки поражения ПФС: симптом бокового сжатия кисти (возникновение боли при надавливании суставов, как при рукопожатии) (рис. 5), невозможность полностью сжать кисть в кулак.

Выделяются следующие варианты поражения суставов при раннем РА.

1. Постепенное (в течение месяцев) нарастание боли и скованности в мелких периферических суставах (проксимальные межфаланговые, пястно-фаланговые, лучезапястные, плюснефаланговые) – встречается приблизительно в половине случаев.
2. Олигоартрит коленных, голеностопных или плечевых суставов с последующим быстрым вовлечением в патологический процесс мелких суставов кистей и стоп.
3. Острый моноартрит крупных суставов, который напоминает микрокристаллический или септический вариант артрита, сочетающийся с теносиновитом, бурситом.
4. «Палиндромный» ревматизм, характеризующийся многократно рецидивирующими атаками острого симметричного полиартрита преимущественно суставов кистей. Длительность атак составляет несколько часов или дней. Как правило, завершается полным выздоровлением.
5. Рецидивирующий бурсит и теносиновит – наиболее часто развивается в области лучезапястных суставов и проявляется синдромом запястного канала.
6. Острый полиартрит с множественным поражением мелких и крупных суставов, сопровождающийся выраженными болями, диффузным отеком и ограничением подвижности. Чаще встречается у лиц пожилого возраста. Данный вариант описан как RS3PE-синдром – ремиттирующий серонегативный симметричный синовит с «подушкообразным» отеком.
7. Генерализованная полиартралгия – наблюдается обычно в пожилом возрасте и по своему течению напоминает ревматическую полимиалгию.
8. У мужчин в дебюте РА достоверно чаще по сравнению с женщинами развивается поражение суставов нижних конечностей с более значимой функциональной недостаточностью суставов и системными проявлениями.

Локализация поражения суставов при раннем РА представлена в табл. 1.

Таблица 1. Локализация поражения суставов у больных ранним РА

Локализация поражения суставов	Частота, %
Кисти	44,2
Стопы	13,1
Плечевые суставы	9,3
Локтевые суставы	3,1
Коленные суставы	20,1
Голеностопные суставы	2,3
Множественное поражение	7,7

Ультразвуковая диагностика

За последние несколько лет ультразвуковое исследование (УЗИ) стало важным диагностическим инструментальным методом в диагностике РА [10, 50, 104]. Благодаря новым высокоинформативным ультразвуковым приборам, в которых используются достижения современных компьютерных технологий, УЗИ становится одним из наиболее диагностически значимых методов для быстрой, доступной и информативной диагностики изменений как в мягких тканях, так и в самих суставах.

Ультразвуковой метод позволяет получить изображение кожи, подкожно-жировой клетчатки, мышц, сосудов, нервов, сухожилий, капсулы сустава, суставной сумки, полости сустава, поверхности кости, суставного хряща.

Имеется ряд приоритетных технических условий в ультразвуковой диагностике, влияющих на информативность получаемых результатов ультразвукового сканирования. Ультразвуковое исследование мягких тканей и суставов желательно выполнять на аппаратах экспертного класса с использованием высокочастотного широкополосного линейного датчика, работающего в диапазоне 7,5–20 МГц. С помощью широкополосных высокочастотных датчиков нового поколения с высокой плотностью элементов обеспечивается высочайшее точечное разрешение на получаемых диагностических изображениях. Такие датчики обладают повышенной проникающей способностью ультразвукового луча, обеспечивают возможность визуализации различных по эхогенности и глубине залегания структур. Получаемые сегодня с помощью ультразвука диагностические изображения связок и сухожилий, хрящевой ткани и мышц сопоставимы с анатомическими препаратами.

Современные ультразвуковые аппараты дают возможность использовать дополнительные режимы сканирования:

- режимы цветового и энергетического доплеровского картирования (ЦДК, ЭДК) для регистрации сосудистых сигналов в зоне обнаруженных изменений. Неоваскуляризация как проявление воспалительной, опухолевой гиперемии отчетливо регистрируется данными режимами, а паттерн распределения сосудистых сигналов позволяет дифференцировать эти патологические изменения;
- режим нативной или тканевой гармоники позволяет получить более контрастное, чем при обычном серошкальном сканировании, изображение, что особенно важно при визуализации сухожилий, связок, измененной синовиальной оболочки сустава;
- режим панорамного сканирования позволяет получить расширенное по площади изображение, что особенно актуально при обширных поражениях периапартрикулярных мягких тканей;

- трехмерные реконструкции и режим 3D в режиме реального времени (так называемое 4D-УЗИ) обеспечивает получение многоплоскостных срезов исследуемых структур и взаимоотношение с окружающими структурами. Основные принципы ультразвукового исследования костно-мышечной системы включают в себя:
- обязательное использование высокочастотных датчиков и проведение полипозиционного и полипроекционного исследования с применением не только двух перпендикулярных проекций, но и различных косых срезов; принципом изучения структур опорно-двигательного аппарата является установка датчика непосредственно вдоль и поперечно изучаемой структуре, что не всегда совпадает со стандартными плоскостями сканирования, применяемыми при УЗИ традиционно;
- обязательное сравнение симметричных структур правой и левой конечностей;
- применение двигательных функциональных тестов во время сканирования;
- включение методик ультразвуковой ангиографии (ЦДК, ЭДК).

Так как при РА самые ранние изменения возникают в мягкотканых структурах, УЗИ становится методом выбора для их выявления и оценки.

УЗИ позволяет оценить синовиальную оболочку капсулы сустава и влагалища сухожилий, выявить выпот в полости сустава и сухожильного влагалища, оценить структуру мягких тканей, выявить эрозивные изменения поверхности кости. Использование дополнительных методик ультразвуковой ангиографии позволяет судить об активности воспалительного процесса в мягкотканых структурах.

Гиперплазия синовиальной оболочки как следствие воспалительного процесса при УЗИ проявляется равномерным или неравномерным утолщением синовии. Оно может быть диффузным, неравномерным узловым, ворсинчатым. Синовиальные разрастания на ранних стадиях артрита могут иметь как гипо-, так и гиперэхогенные характеристики на фоне патологического синовиального выпота (рис. 20).

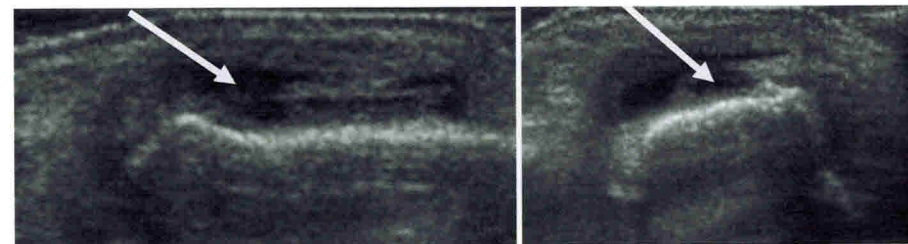


Рис. 20. Синовит ПФС: синовиальная оболочка утолщена, образует ворсинчатые разрастания, выпот в полости сустава расположен по тыльной поверхности пястной кости. Продольное (А) и поперечное (Б) ультразвуковое сканирование (большая К., 77 лет, длительность РА три года)

С появлением нового ультразвукового оборудования, оснащенного высокочувствительными режимами ЦДК и ЭДК, стало возможным получение информации о гемодинамических нарушениях, которые имеют место при воспалительных заболеваниях опорно-двигательного аппарата. УЗИ показало возможность визуализации сосудистых изменений мягких тканей и пользу в оценке воспалительной активности и эффективности терапии.

Особенно важна визуализация воспалительного паннуса, который формируется из новообразованных сосудов и популяции клеток с деструктивным воздействием на хрящ и кость и играет определяющую роль в разрушении сустава. Дифференциация паннуса на гипер-, гипо- и аваскулярный помогает судить об активной или неактивной его форме. Васкуляризация синовиального паннуса играет важную роль в развитии деструктивного процесса и коррелирует с активностью болезни [60].

Для оценки синовиальных разрастаний и активности воспалительного паннуса на основе УЗИ используют методику М. Нау и соавт. (1999) [69], включающую трехбалльную шкалу:

- 0 – отсутствие визуализации паннуса и/или цветowych сигналов;
- 1 – паннус визуализируется незначительно и/или единичные цветочные сигналы;
- 2 – умеренная визуализация паннуса или умеренно выраженные цветочные сигналы;
- 3 – выраженная визуализация паннуса и/или множественные, сливающиеся цветочные сигналы. Возможно вычисление индекса сосудистой гиперемии паннуса по сумме всех цветочных сигналов, полученных при продольном и поперечном сканировании, деленной на количество исследованных суставов (рис. 21).

Использование внутривенного контрастирования для режимов черно-белого сканирования с использованием второй гармоники и ЦДК способно повысить чувствительность исследования, усиливая изображение утолщенной, гипervasкуляризированной воспаленной синовиальной ткани [60].

В настоящее время известно, что субклинически текущий иммунопатологический процесс развивается задолго до появления клинически очевидных признаков артрита и ультразвуковой метод позволяет регистрировать симптомы воспалительных изменений, характерных для РА.

Ультразвуковая семиотика раннего ревматоидного артрита

Выпот в полости сустава возникает на ранних стадиях болезни и обычно связан с острым воспалением или обострением про-

цесса. УЗИ обладает высокой чувствительностью к выявлению выпота в полости суставов и влагалищ сухожилий (рис. 21, 22), даже в малом объеме и не определяющегося клинически. Патологический выпот в полости любого сустава выявляется преимущественно гипо- и анэхогенным, смещающим капсулу сустава или заполняющим синовиальные его сумки, имеющие сообщение с синовиальной полостью, как, например, в коленном суставе. В большинстве случаев синовит, проявляющийся выпотом и пролиферативным компонентом синовиоцитоза, является прогностическим признаком формирования впоследствии костной эрозии.

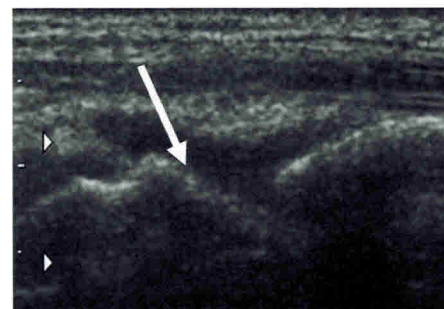


Рис. 21. Выпот в полости ЛЗС. Продольное ультразвуковое сканирование (больной Ш., 21 год, длительность РА пять месяцев)

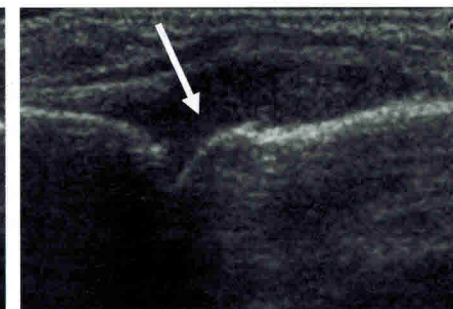


Рис. 22. Выпот в полости ПФС. Продольное ультразвуковое сканирование (больная М., 56 лет, длительность РА 13 лет)

В 90% наблюдений при РА выявляют *патологию сухожилий и синовиальных влагалищ сухожилий*. На ранних стадиях сухожилие часто парадоксально гиперэхогенно из-за эффекта дорзального усиления от жидкости. Позже при нарастании отека сухожилия эхогенность его снижается. Впоследствии происходит дезорганизация архитектоники сухожилия, связанная с микроразрывами (рис. 23).

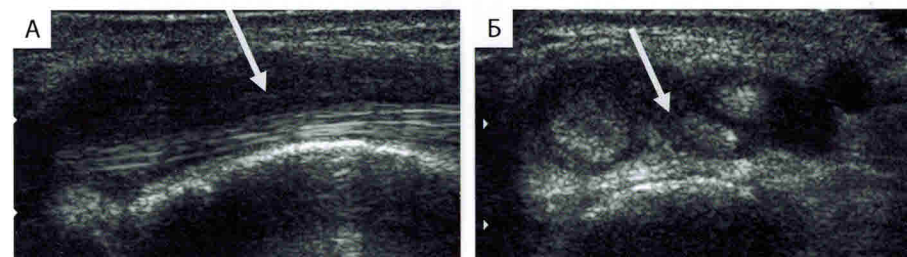


Рис. 23. Теносиновит: выпот в полости общего синовиального влагалища сухожилий разгибателей. Продольное (А) и поперечное (Б) ультразвуковое сканирование (больной Ц., 37 лет, длительность РА шесть месяцев)

УЗИ позволяет выявлять следующие признаки патологических изменений сухожилий и их синовиальных влагалищ, костей кисти и стопы, характерные для раннего РА:

- утолщение влагалищ сухожилий мышц-сгибателей (в 80% случаев);
- потеря нормальной фибриллярной эхоструктуры сухожилия (60%);
- неровность контуров сухожилий мышц-сгибателей (50%);
- неровность контуров сухожилий мышц-экстензоров (30%);
- синовиальные кисты (20%);
- разрывы сухожилий (10%).

Оценка гиалинового хряща мелких суставов кисти и стопы затруднена из-за трудности его дифференциации на ультразвуковых диагностических изображениях и сложности его отличий от патологического синовиального выпота.

Ревматоидные узелки имеют фибринозное содержимое при отсутствии в них клеточной составляющей, поэтому при УЗИ это гипозоногенные образования с относительно экзогенной неоднородной стенкой.

Эрозии при УЗИ определяют на более раннем этапе течения заболевания, чем при традиционной рентгенографии. В период до шести месяцев от начала заболевания УЗИ позволяет выявлять эрозии раньше и в большем количестве, чем РГ, поэтому должно быть использовано для ранней их диагностики. Эрозии визуализируются как перерыв контура кости или кортикальный дефект шириной более 2 мм с неоднородным внутренним содержимым и эффектом акустического дорсального усиления подлежащей кости (рис. 24, 25).

УЗИ позволяет выявлять эрозии раньше, но количественная их оценка иногда затруднена. Это связано с наличием так называемых слепых пятен, недоступных для визуализации зон, особенно при УЗИ кистей

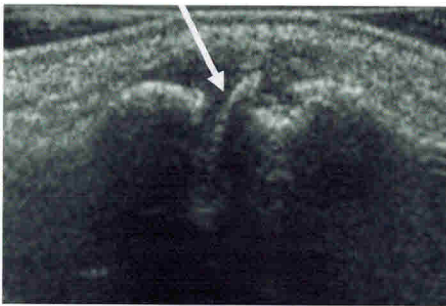


Рис. 24. Эрозия головки пястной кости. Продольное ультразвуковое сканирование (больная Г., 43 года, длительность РА семь месяцев)

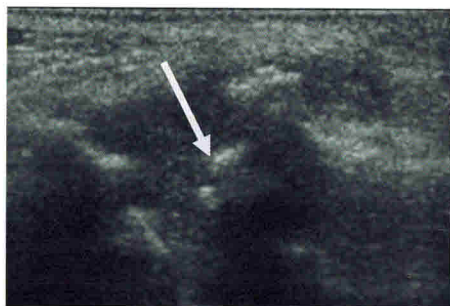


Рис. 25. Эрозивные изменения суставных поверхностей дистального эпифиза локтевой кости и трехгранной кости, выпот в полости лучезапястного сустава. Продольное ультразвуковое сканирование (больная К., 77 лет, длительность РА три года)

и стоп. Такими недоступными зонами являются боковые поверхности третьего и четвертого пястно-фаланговых суставов, локтевые поверхности первого и второго пястно-фаланговых суставов, лучевая поверхность пятого пястно-фалангового сустава, боковые поверхности запястно-пястных суставов, пястных суставов (за исключением первого и пятого), суставные поверхности межзапястных суставов за счет сложности установки ультразвукового датчика на данные зоны.

Преимуществами УЗИ являются его доступность и возможность выполнения в любой момент, относительная дешевизна по сравнению с другими методами, простота выполнения, возможность проведения исследования в реальном времени и многоплоскостными доступами. Метод дает возможность исследовать различные крупные и мелкие суставы за один прием и проводить динамическое наблюдение пациента путем выполнения неограниченного количества диагностических процедур. Метод имеет высокие визуализационные характеристики разграничения мягких тканей и поверхности кости, позволяет проводить качественную оценку изменений, динамические функциональные тесты. Включение методик ультразвуковой ангиографии (ЦДК, ЭДК) позволяет оценить активность воспалительного процесса (рис. 26), а также контролировать эффективность лечебных процедур, в том числе внутрисуставных манипуляций. УЗИ суставов легко переносится пациентом и безвредно для него, так как не использует ионизирующего излучения. С помощью ультразвуковой диагностики возможно выявлять ранние изменения, характерные для РА, в группе больных с недифференцированным артритом [93].

Однако у метода имеется ряд недостатков и соответственно ограничений для использования. Имеются трудности в количественной оценке изменений, наличие «слепых пятен» в недоступных для установки датчика зонах (особенно при исследовании кисти и стопы). Метод не позволяет изучить внутреннюю структуру кости и костного

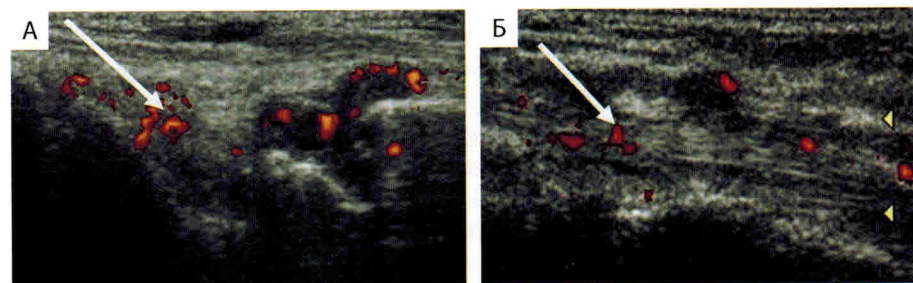


Рис. 26. ЭДК. Гиперваскуляризация синовиальной оболочки лучезапястного и межзапястных суставов (А), синовиального влагалища сухожилия разгибателя пальца (Б) (больной Ц., 37 лет, длительность РА шесть месяцев)

мозга (при РА невозможна оценка преэрозивных костных изменений), не позволяет выявить ранние признаки ревматоидного остеита и отека костного мозга. Имеются определенные сложности в архивировании изображений для дальнейшей оценки динамики процесса. Следует помнить о том, что выявление диагностического результата существенно зависит от профессионального навыка врача – специалиста ультразвуковой диагностики.

Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является более чувствительным методом диагностики раннего РА, чем рентгенография и УЗИ. Высокое пространственное разрешение, возможности многоплоскостных программ сканирования, возможность одномоментной визуализации костей и мягких тканей могут изменить диагностический протокол многих заболеваний опорно-двигательного аппарата.

МРТ кисти и стопы с высокой степенью достоверности позволяет выявлять при РА выпот в полости суставов, отек костного мозга, синовиальную гипертрофию, синовиты/паннус и теносиновиты, эрозии костей, тендиниты, энтезиты, разрывы связок и сухожилий. Использование внутривенного контрастирования при МРТ повышает точность диагностики.

В настоящее время определены цели применения МРТ в диагностике раннего РА:

- 1) выявление синовита;
- 2) выявление теносиновита;
- 3) выявление изменений костного мозга;
- 4) раннее выявление эрозий и оптимальная визуализация эрозий;
- 5) выявление активного синовита;
- 6) выявление активного и неактивного фиброзного паннуса.

Рекомендуемый протокол МРТ-исследования при раннем ревматоидном артрите

Для выявления характерных для раннего РА изменений и их оценки обычно выполняется МРТ обеих кистей или доминирующей клинически кисти. Считается, что для получения качественного изображения кистей и стоп исследования должны проводиться на томографах с напряженностью магнитного поля 1,5 Т. Рекомендуется использование специально предназначенной для исследования кисти катушки с FOV не более 10 см. Возможно использование специальной катушки для кисти, различных модификаций гибких и циркулярных катушек, позволяющих получать изображения с высоким пространственным разрешением. Для наилучшего подавления сигнала от жира требуется раз-

местить кисть как можно ближе к центру магнита. Желательная толщина срезов – 3–4 мм с интервалом не более 1 мм. Идеальным является положение пациента головой вперед (на животе с вытянутой рукой и ориентации запястья над головой пациента) (рис. 27).

Однако не следует забывать и об удобстве для пациента, иначе качество изображения может пострадать от двигательных артефактов.

Протокол МРТ-исследования должен включать:

- T1 взвешенные последовательности – для оценки анатомии и состояния костного мозга;
- T2-последовательности с подавлением сигнала от жира – для выявления синовита, отека костного мозга, теносиновита;
- T1 без и с внутривенным контрастированием;
- T2 GRE последовательности – для оценки хряща.

Постконтрастные T1 взвешенные изображения (ВИ) должны выполняться с подавлением сигнала от жира для усиления изображений синовита, теносиновита, эрозий, отека костного мозга.

Оценка МРТ-изменений проводится в несколько этапов. Первым этапом является получение ориентировочных изображений (стандартная программа Localise), которые используются для правильной ориентации исследуемого объекта в нужных плоскостях. Применяется многоплоскостной подход к исследованию кисти, особенно для дифференциации эрозивных и преэрозивных изменений, а также для выявления паннуса:

- корональная плоскость для характеристики костных и синовиальных нарушений (лучше в сочетании с аксиальными срезами);
- сагиттальная плоскость для оценки нарушения соотношений лучезапястного и пястно-фаланговых суставов;
- аксиальная плоскость для оценки изменений сухожилий и областей прикрепления связок.

Второй этап включает получение изображений в корональной плоскости, T1 ВИ и T2 ВИ с использованием импульсной последовательности

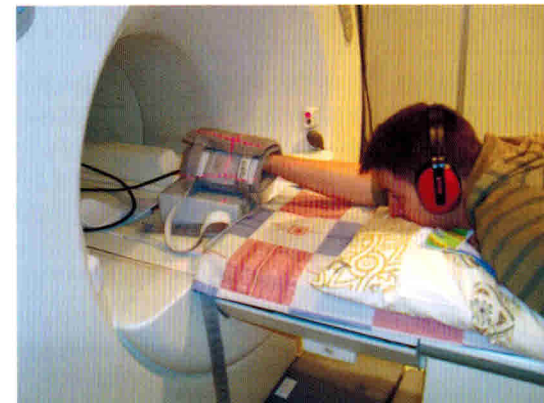


Рис. 27. Положение пациента при проведении МРТ правой кисти

Базисная противовоспалительная терапия

Базисные противовоспалительные препараты являются основой лечения РА и должны назначаться каждому пациенту после установления диагноза (оптимально – в течение первых трех месяцев от появления симптоматики) [27, 31, 32, 42, 59, 61, 88, 94].

Характерными свойствами БПВП являются медленное достижение лечебного эффекта, выраженное подавление клинических и лабораторных признаков заболевания, замедление темпов суставной деструкции, способность индуцировать ремиссию.

Основной эффект БПВП – иммуносупрессия, приводящая к подавлению патологической активности иммунокомпетентных клеток (Т- и В-лимфоцитов, макрофагов), а также продуцируемых ими провоспалительных цитокинов. Для БПВП характерно медленное развитие клинического эффекта – не ранее чем через 8–12 недель от начала терапии с достижением максимума через 6–8 месяцев. В связи с этим продолжительность лечения одним препаратом (в случае удовлетворительного ответа на терапию) составляет 12–24 месяца и более.

По совокупности эффективности, переносимости и стоимости лечения препаратами выбора для лечения больных ранним РА следует считать метотрексат, лефлуномид и сульфасалазин [67, 95].

Метотрексат (МТ) является золотым стандартом для лечения больных активным ранним РА и показан большинству пациентов [34, 35]. Механизм действия МТ определяется стимулированием высвобождения аденозина в очаге воспаления, индукцией апоптоза и ингибированием синтеза провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1, ФНО- α и ИЛ-6. МТ подавляет хемотаксис нейтрофилов, синтез лейкотриенов и активность матриксных протеаз. Начальная доза МТ составляет 7,5–10 мг в неделю *per os*. Доза МТ повышается на 5 мг каждые 2–4 недели до достижения клинического эффекта. Пероральная доза МТ не должна превышать 15 мг в неделю, поскольку дальнейшее увеличение дозы не сопровождается увеличением концентрации препарата в крови. При отсутствии эффекта терапии доза повышается на 2,5–5 мг в неделю до 20–30 мг в неделю и вводится парентерально (в/м или п/к) в зависимости от эффективности и переносимости. Относительным противопоказанием для назначения МТ являются заболевания печени, существенное нарушение функции почек, хроническая обструктивная болезнь легких, а также злоупотребление алкоголем. Для профилактики осложнений на фоне применения МТ назначается фолиевая кислота в дозе 5–10 мг в неделю однократно или дробно в дни, когда пациент не принимает МТ. Эффект от лечения МТ оценивается не ранее чем через три-четыре месяца.

На фоне приема МТ могут наблюдаться следующие побочные явления.

- *Со стороны системы кроветворения:* анемия (в том числе апластическая, 0,1–1%), тромбоцитопения (1–10%), лейкопения (> 10%), нейтропения, агранулоцитоз, эозинофилия, панцитопения, лимфопролиферативные заболевания, гипогаммаглобулинемия, лимфаденопатия.
- *Со стороны органов пищеварения:* анорексия, тошнота (1–10%), рвота, стоматит, гингивит, фарингит, энтерит, эрозивно-язвенные поражения и кровотечения из ЖКТ (в том числе мелена, гематемезис), гепатотоксичность (острый гепатит, фиброз и цирроз печени, печеночная недостаточность, гипоальбуминемия, повышение активности трансаминаз), панкреатит (0,1–1%).
- *Со стороны нервной системы:* головная боль, головокружение, сонливость, дизартрия, афазия, гемипарез, парез, судороги; при использовании в высоких дозах – транзиторное нарушение когнитивных функций, эмоциональная лабильность; необычная краниальная чувствительность, энцефалопатия (в том числе лейкоэнцефалопатия).
- *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* перикардит, снижение артериального давления, тромбоз эмболия (в том числе артериальный тромбоз, тромбоз церебральных сосудов, тромбоз глубоких вен, тромбоз вен сетчатки, тромбоз флебит, легочная эмболия).
- *Со стороны дыхательной системы:* редко – фиброз легких, дыхательная недостаточность, альвеолит, интерстициальный пневмонит (в том числе фатальный), хроническая обструктивная болезнь легких, симптомы потенциально серьезной интерстициальной пневмонии – сухой непродуктивный кашель, одышка, лихорадка.
- *Со стороны мочеполовой системы:* тяжелая нефропатия или почечная недостаточность, азотемия, цистит, гематурия, протеинурия, нарушение спермато- и овогенеза, транзиторная олигоспермия, снижение либидо, импотенция, дисменорея, вагинальные выделения, гинекомастия, бесплодие, выкидыш, гибель плода, дефекты развития плода.
- *Со стороны кожных покровов:* эритематозная сыпь, зуд кожи, крапивница, фоточувствительность, нарушение пигментации кожи, алопеция, экхимоз, телеангиоэктазия, угри, фурункулез, мультиформная эритема (в том числе синдром Стивенса – Джонсона), токсический эпидермальный некролиз, изъязвление и некроз кожи, эксфолиативный дерматит.
- *Со стороны опорно-двигательного аппарата:* артралгия, миалгия, остеопороз, остеонекроз.
- *Новообразования:* риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, главным образом рака кожи, возрастает у пациентов, у которых проводится иммунодепрессивная терапия.

- *Со стороны иммунной системы:* реакции гиперчувствительности (0,1–1%) – общая слабость, головокружение, тошнота, рвота, диарея, лихорадка, экзантема, сыпь, миалгии, артралгии, нарушение функции почек и гипотензия.
- *Общие реакции:* аллергические реакции вплоть до анафилактического шока, лекарственно-индуцированный васкулит, некроз мягких тканей, внезапная смерть, угрожающие жизни оппортунистические инфекции (в том числе пневмоцистная пневмония), цитомегаловирусные инфекции, сепсис (в том числе фатальный), гистоплазмоз, криптококкоз, инфекции, вызванные *Herpes zoster* и *Herpes simplex* (в том числе диссеминированный герпес), повышенная потливость.

Последние годы для лечения больных ранним РА оценивается эффект *лефлуномида* (ЛФ). ЛФ – низкомолекулярное синтетическое производное изоксазола, ингибирует синтез пиримидиновых нуклеотидов. Механизм действия ЛФ заключается в торможении пролиферативной активности Т-лимфоцитов, угнетение синтеза провоспалительных цитокинов и антител, нуклеарного фактора NF-kB, активирующего гены, кодирующие синтез провоспалительных медиаторных субстанций, угнетение ЦОГ-2.

Назначение ЛФ в качестве первого базисного средства может быть оправданно при противопоказаниях для назначения МТ у пациентов с ранним РА с сопутствующими очагами хронической инфекции, а также хронических заболеваний легких. Стандартная схема применения ЛФ: внутрь по 100 мг/сут три дня, затем 20 мг/сут постоянно. Клинический эффект развивается через 4–8 недель. Побочными эффектами при применении ЛФ являются: диспептические расстройства, повышение уровня трансаминаз, кожный зуд, алопеции, цитопении. Противопоказаниями для применения ЛФ являются заболевания печени, а также цитопенический синдром.

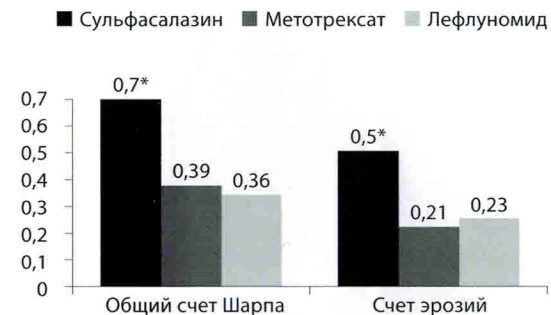
Сульфасалазин (СС) показан при низкой или умеренной степени активности РА у больных при отсутствии эрозий на рентгенограмме и факторов неблагоприятного прогноза, таких как системные проявления. СС обладает противовоспалительным, антибактериальным и иммунокорригирующим действием. Доказано его замедляющее действие на темпы суставной деструкции. Среднетерапевтическая доза СС составляет 2–3 г/сут (в таблетках, порошках по 0,5 г активного вещества). Клинический эффект развивается через три месяца от начала терапии, а максимальный – через 8–12 месяцев. Наиболее частыми побочными эффектами СС являются диспептические расстройства, гепатотоксичность, головные боли, головокружение, кожные высыпания, цитопении. При отсутствии клинического эффекта терапии СС через 8–12 недель целесообразно назначение МТ.

Наш опыт применения БПВП в течение 12 месяцев у больных ранним РА свидетельствует о наименьшем антидеструктивном эффекте СС, который характеризовался достоверной динамикой прироста общего счета Шарпа и счета эрозий. Динамика этих показателей на фоне лечения МТ

и ЛФ была незначительной (рис. 38).

Через 12 месяцев лечения СС у 53% больных с отсутствием эрозий при первичном рентгенологическом обследовании диагностирован эрозивный артрит против 36 и 20% на фоне лечения МТ и ЛФ соответственно.

Динамика МРТ кистей у больных ранним РА через 12 месяцев терапии СС и МТ представлена на рис. 39–41 (собственные данные).



* $p < 0,05$ – достоверность различий в динамике нарастания показателей общего счета Шарпа и счета эрозий при лечении СС по сравнению с ЛФ и МТ.

Рис. 38. Показатели рентгенологического прогрессирования по динамике прироста счета Шарпа и счета эрозий через 12 месяцев лечения сульфасалазином, метотрексатом и лефлуномидом

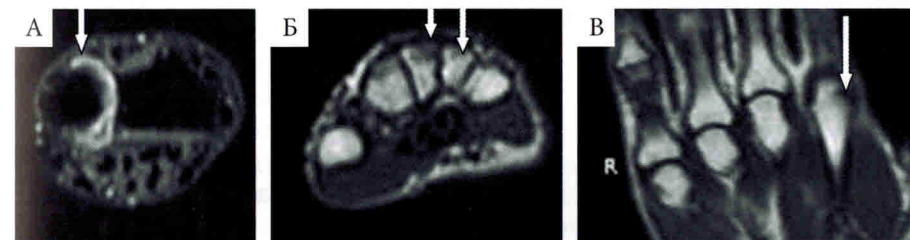


Рис. 39. МРТ кистей больной Г., 42 года, ранний РА. А – выпот в ПФС второго пальца левой кисти и формирование эрозий в головке второй пястной кости. Б – эрозии с прилежащим отеком костного мозга в основании пястных костей левого запястья. В – выпот в полости второго ПФС правой кисти. Эрозия головки второй пястной кости правой кисти

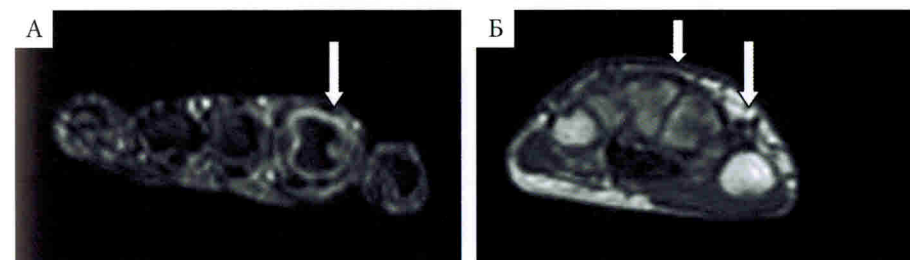


Рис. 40. МРТ суставов правой кисти (поперечное сканирование) через 12 месяцев терапии СС у той же пациентки, что и на рис. 39. А – выпот в полости второго ПФС правой кисти. Б – участки отека костного мозга и формирование эрозий оснований второго и третьего ПФС правой кисти. Отмечается отрицательная динамика в виде более выраженного синовиального выпота в полостях суставов, увеличения количества эрозивных изменений, появления реактивных изменений костного мозга обеих кистей

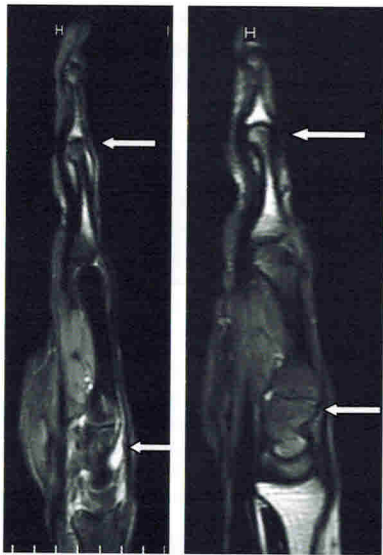


Рис. 41. МРТ кистей с контрастным усилением больного Ш., 21 год, ранний РА. А – исходно: выпот в полости лучезапястного сустава, межзапястных суставов, третьего пястно-фалангового сустава, проксимального межфалангового сустава третьего пальца правой кисти. Б – при контрольном исследовании через 12 месяцев терапии МТ: патологического выпота в полостях суставов не выявлено

Частота клинического ответа по критериям ACR при лечении больных ранним РА СС, МТ и ЛФ представлена на рис. 42.

К 12-му месяцу лечения отсутствие эффекта (улучшение менее чем на 20%) отмечено у 5,4 и 2,4% больных при лечении СС и ЛФ, улучшение на 20% отмечено у 58% больных при лечении МТ и ЛФ. Улучшение на 50 и 70% отмечено лишь у 28% больных при лечении СС и у подавляющего большинства больных при лечении МТ и ЛФ. Важно отметить, что через 12 месяцев лечения клиническая ремиссия была достигнута у 29% больных, получавших МТ, и у 34,1% больных, получавших ЛФ. На фоне лечения СС через 12 месяцев его применения нами не отмечено развития клинической ремиссии ни у одного пациента.

Комбинированная терапия БПВП

В связи с тем что монотерапия раннего РА БПВП не всегда дает положительные результаты, в настоящее время широко изучается эффективность ком-

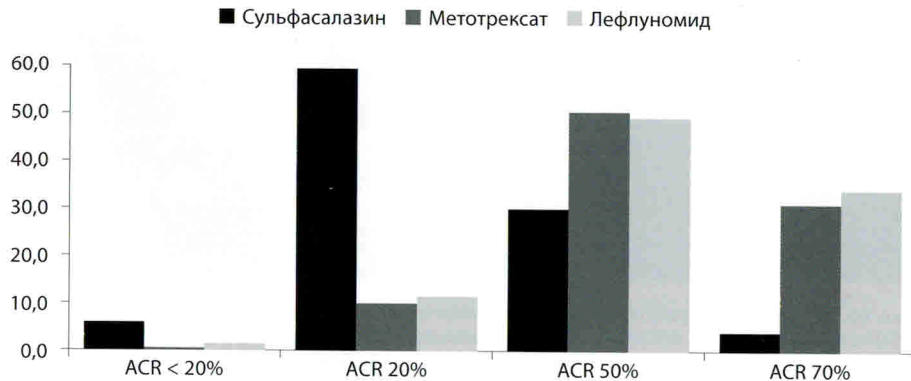


Рис. 42. Частота клинического ответа по критериям ACR при лечении больных ранним РА сульфасалазином, метотрексатом и лефлунонимидом

бинированной терапии с использованием нескольких базисных препаратов. Наиболее изученными являются комбинации МТ и СС, МТ и гидроксихлорохина, СС и гидроксихлорохина, МТ и ЛФ [97].

Генно-инженерные биологические препараты

Генно-инженерные биологические препараты были включены в комплексное лечение ряда ревматических заболеваний в 2000 г. За это время изменились подходы к классификациям ревматических заболеваний, диагностическим критериям и, что самое важное, произошли значимые изменения в стратегии лечения этой группы заболеваний [27].

ГИБП и БПВП (метотрексат, лефлуноמיד, тофацитиниб) легли в основу программы EULAR «Treat to target» – «Лечение до цели» в лечении РА и ряда других ревматических заболеваний. Программа позволила не только достигать ремиссии или значимого снижения активности заболевания, но и длительное время их поддерживать [29, 62, 78].

В настоящее время моноклональные антитела разделены на группы по их механизму действия, среди которых большую группу составляют препараты, направленные на подавление продукции ФНО-α (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, цертолизумаб пегол, голимумаб) [79]. Наряду с ними в практическом здравоохранении используются блокаторы ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-12/23. Важное место в лечении РА занимают моноклональные антитела, направленные на ингибицию стимуляции Т-клеток, – абатацепт, а также препараты, действующие на В-клетки (ритуксимаб и белимумаб), применяемые при РА и СКВ. Алгоритм применения ГИБП у пациентов с РА представлен на рис. 43.

ФАЗА I

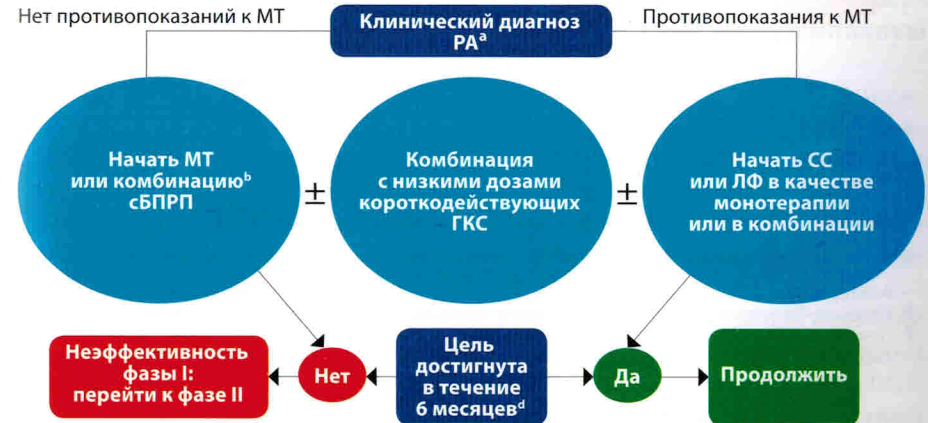


Рис. 43. Алгоритм ведения пациента с РА (EULAR 2016) [97] (начало)